

⑨日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54—101414

⑮Int. Cl.²
A 61 K 45/06

識別記号 ⑮日本分類
A A Q 30 C 4
30 H 121

庁内整理番号 ⑬公開 昭和54年(1979)8月10日
7432—4C

発明の数 3
審査請求 未請求

(全 8 頁)

⑭局所麻酔作用混合物

⑰特 願 昭53—148948

⑱出 願 昭53(1978)12月1日

優先権主張 ⑲1977年12月1日⑳スウェーデン(SE)㉑7713618-2

㉒発 明 者 ベルント・フレドリク・ユリウス・プロペルイ
スウェーデン国ゼデルテルジエ・
エス-15152ビュヴェーゲン48
番

㉓発 明 者 ハンス・クリステル・アーヴィ
ツド・エヴェルス
スウェーデン国ゼデルテルジエ・
エス-15159ホブスラガーヴェ
ーゲン17番

㉔出 願 人 アストラ・レーケメデル・アク
チエボラーグ
スウェーデン国ゼデルテルジエ・
エス-15185ストレングネスヴ
ェーゲン44番

㉕代 理 人 弁理士 山下白

明 細 書

1. 発明の名称 局所麻酔作用混合物

2. 特許請求の範囲

- 1) 塩基形態にありそしてそのまま30〜50℃の融点を有している局所麻酔剤を、塩基形態にあり、そしてそのままでは30℃以上好ましくは40℃以上の融点を有する別の一つの局所麻酔剤と混合することを特徴とする、油として活性成分を含有する局所麻酔剤活性製剤を製造する方法。
- 2) 塩基形態のプリロカインまたはテトラカインを塩基形態のベンゾカイン、リドカイン、ブピバカイン、メピバカイン、エチドカインまたはテトラカインの一つと一緒にすることを特徴とする、前記第1項記載の方法。
- 3) 局所麻酔剤混合物が40℃以下好ましくは25℃以下の融点を有していることを特徴と

する、前記第1〜2項のいずれかに記載の方法。

- 4) プリロカインおよびベンゾカインを63:37〜96:4の重量比で相互に混合することを特徴とする、前記第1〜3項のいずれかに記載の方法。
- 5) 重量比が65:35〜80:20、好ましくは70:30であることを特徴とする、前記第4項記載の方法。
- 6) プリロカインおよびリドカインを42:58〜80:20の重量比で相互に混合することを特徴とする、前記第1〜3項のいずれかに記載の方法。
- 7) 重量比が47:53〜62:38、好ましくは55:45であることを特徴とする、前記第6項記載の方法。
- 8) プリロカインとエチドカインを55:45〜

95:5の重量比で相互に混合することを特徴とする、前記第1〜3項のいずれかに記載の方法。

9) 重量比が60:40〜80:20、好ましくは70:30であることを特徴とする、前記第8項記載の方法。

10) プリロカインとメピバカインを80:20〜97:3の重量比で相互に混合することを特徴とする、前記第1〜3項のいずれかに記載の方法。

11) 重量比が85:15〜90:10、好ましくは87:13であることを特徴とする、前記第10項記載の方法。

12) プリロカインおよびブピバカインを72:28〜97:3の重量比で相互に混合することを特徴とする、前記第1〜3項のいずれかに記載の方法。

より好ましくは25℃以下の融点を有する均質油状物を形成するものであることを特徴とする、局所または非経腸適用のための局所麻酔剤。

17) 塩基形態でありかつそのままで30〜50℃の融点を有する一つの局所麻酔剤と、塩基形態でありかつそのままで30℃以上好ましくは40℃以上の融点を有する別の一つの局所麻酔剤との組合せ物の麻酔作用量を投与することを特徴とする、局所または非経腸適用によつて人を含む哺乳類に局所麻酔を得るための方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、皮膚を通して局所麻酔を得るための塩基形態での局所麻酔剤的活性化合物の混合物、それを調製する方法および局所麻酔を得るための方法に関する。

13) 重量比が78:22〜88:12、好ましくは85:15であることを特徴とする、前記第12項記載の方法。

14) テトラカインおよびリドカインを40:60〜70:30の重量比で相互に混合することを特徴とする、前記第1〜3項のいずれかに記載の方法。

15) 重量比が45:55〜55:45、好ましくは50:50であることを特徴とする、前記第14項記載の方法。

16) 塩基形態でありかつそのままで30〜50℃の融点を有する一つの局所麻酔剤および塩基形態でありかつそのままで30℃以上好ましくは40℃以上の融点を有している別の一つの局所麻酔剤を活性成分として包含しておりしかも前記したような局所麻酔剤と一緒にしそして加熱した場合に好ましくは40℃以下、

本発明の目的は、塩基形態にある局所麻酔剤活性化合物を使用することを可能ならしめ、そして可及的に低い投薬量で局所麻酔を得るために皮膚上の適用部位において活性物質の最高濃度を得ることにある。

結晶化した微細分散形態のリドカインを包含する局所麻酔活性のあるフィルムは、例えばスウェーデン特許第352,239号明細書から既知である。このフィルムはここでは、そのフィルムは小切開をなすにあつて歯のまわりの神経をブロックするために特に口腔粘膜を麻酔させることが意図されている。このフィルム中には、リドカインは2〜40重量%で存在している。前記固体担体の欠点は、正確に調整した投薬量を浸透させることができないということである。何故ならば、各場合にどれだけのリドカインがフィルム担体中に残存しているか判断

できないからである。リドカイン濃度は必要以上の投薬量となる程高くあるべきではないという事は容易に理解できる。

更に、注射用の水性溶液中においては懸付加塩の形態の2種またはそれ以上の局所麻酔剤を組合せることが知られてる(英国特許第1360820号明細書参照)。そのような場合、活性薬剤は水溶性状態で存在しており、そして均質油状物を形成しない。

以前には、局所麻酔剤活性化合物をそれらの塩基形態で使用する事は問題であつた。その理由は、それらが室温では結晶状態であり、そしてその物質を結晶状態で適用した場合には受容しうる効果は得られないからである。

簡単な担体によつて意図された表面に容易に適用することのできる高い量の局所麻酔剤を含むする油相を得ることが希望されていた。

好ましい態様によれば、プリロカインおよびベンゾカインを65:35~8:20、好ましくは70:30の重量比で混合する。

好ましい態様によれば、プリロカインおよびリドカインを42:58~80:20、好ましくは47:53~62:38の重量比で混合する。

その他の好ましい態様によれば、プリロカインおよびエチドカインを55:45~95:5、好ましくは60:40~80:20の重量比で混合する。

その他の態様によれば、プリロカインおよびメピバカインを80:20~97:3、好ましくは85:15~90:10の重量比で混合する。

更にその他の好ましい態様によれば、プリロカインおよびブピバカインを72:28~97:3、好ましくは78:22~88:12の重量比で混合する。

予期せざることに、本発明の方法によつてそのような形態を得ることが可能であり、その際より深部浸透効果ならびに改善された局所麻酔が得られることがここに発見された。而して本発明は、塩基形態でありそしてそのままで30~50℃の融点を有するある局所麻酔剤を、塩基形態でありそしてそのままで30℃以上好ましくは40℃以上の融点を有する別の局所麻酔剤と混合することを特徴としている。

本発明の好ましい態様によれば、塩基形態におけるプリロカインまたはテトラカインが、塩基形態のベンゾカイン、リドカイン、ブピバカイン、メピバカインまたはエチドカインまたはテトラカインの1種と混合せしめられる。第1の塩基としてテトラカインが使用される場合には、それを第2の塩基として使用することはできないということは明白である。

本発明のその他の好ましい態様によれば塩基形態のテトラカインおよびリドカインを40:60~70:30、好ましくは45:55~55:45、最も好ましくは50:50の重量比で混合する。

本発明によれば、塩基形態の局所麻酔剤(a)が塩基形態の別の一つの局所麻酔剤(b)と混合されるものであり、その際(a)の薬剤は30~50℃の融点を有しておりそして(b)の薬剤は30℃以上好ましくは40℃以上の融点を有している。

(a)の化合物はプリロカイン、テトラカイン、ブタニリカインおよびトリメカインである。

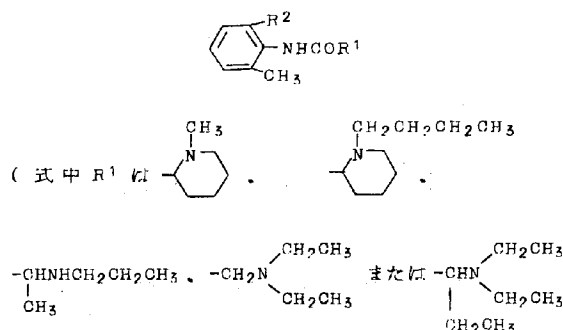
(b)の化合物はベンゾカイン、リドカイン、ブピバカイン、ジブカイン、メピバカインおよびエチドカインならびにテトラカイン、ブタニリカインおよびトリメカインである。

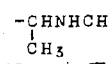
それぞれ塩基結晶形態の(a)および(b)の局所麻

酔剤を一併に混合しそして加熱する場合には、この混合物は結果として40℃以下の融点を有し、そして従つて均質の油状物を形成する。この油状物は長期間低温に保存した後でさえも、その融点に加熱した場合には完全に再生される。

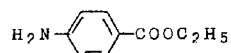
前記に述べた重量比は、40℃以下の温度で溶解しそして油状物の形で存在する混合物を与える。

本発明のその他の観点によれば、皮膚への局所適用により局所麻酔を得るための方法が提供されるものであり、而してそれによれば塩基の形態のプリロカインまたはテトラカインと治療的有效量のベンゾカイン、リドカイン、ブピバカイン、メピバカイン、エチドカインまたはテトラカインのいずれかの化合物の混合物がそれを通して麻酔が得られるべき皮膚表面に適用される。



であり、そしてR²は水素またはメチルであるが、ただしR¹が  の場合にはR²は水素である)により表わされる。

ベンゾカインすなわち4-アミノ安息香酸エチルエステルは、式



を有している。

テトラカインすなわちp-ブチルアミノ安息香酸2-(ジメチルアミノ)エチルエステルは、式

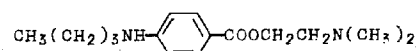
好ましい態様によれば、この混合物は皮膚1cm²当り0.5~10mgの投薬量で添加される。

前記の「皮膚」なる語は、粘膜ならびに健康皮膚または傷面皮膚を意味している。

本発明のその他の観点によれば、注射可能な組成物が得られるが、この注射可能組成物は、塩基形態にありそしてそのままでは30~50℃の融点を有する一つの局所麻酔剤および塩基形態にありそしてそのままでは30℃以上好ましくは40℃以上の融点を有する別の局所麻酔剤を油状物形態において含有している。

そのような組成物は、一層迅速な効果の開始および/または局所麻酔効果の長期持続性において臨床使用上の可能性を有している。

ベンゾカインおよびテトラカイン以外の前記の化合物は、一般式、



を有している。

1-メチル-2-(2,6-キシリルカルバモイル)ピペリジンは一般名メピバカインとして知られており、そして「カルボカイン」の商品名で発売されている。

1-ブチル-2-(2,6-シリルカルバモイル)ピペリジンは一般名ブピバカインとして知られておりそして「マルカイン」の商品名で発売されている。

2-ナロビルアミノ-N-(2-トリル)プロピオンアミドは一般名プリロカインとして知られており、そして「シタネスト」の商品名で発売されている。

ジエチルアミノアセト-2,6-キシリダイドは一般名リドカインとして知られており、そし

て「キシロカイン」の商品名で発売されている。

2-エチルプロピルアミノ-2,6-ノ-ブチロキシリダイドは一般名エチドカインとして知られておりそして「ドウラネスト」の商品名で発売されている。

プリロカインは38℃の融点、リドカインは68℃の融点、エチドカインは88℃の融点、メビパカインは155℃の融点、ブピバカインは110℃の融点、ベンゾカインは89℃の融点、テトラカインは41℃の融点、ブタニリカインは45～46℃の融点、トリメカインは44℃の融点そしてジブカインは65℃の融点を有している。

前記に述べられている混合物は所定範囲内で最低の融点を有している。この混合物は最低共融点を有する共融混合物を形成する。

塩基形態の局所麻酔剤活性化合物により形成

分娩時の子宮頸管の局所麻酔。

正常皮膚、小さい皮膚切開例えば生検またははくろの切開、注射前の針入疼痛の除去。

次に本発明を多数の実施例を参照して更に詳細に記載する。

例 1

プリロカイン塩基	52g
リドカイン塩基	48g
	<hr/>
	100g

結晶形態のこれら2種の局所麻酔剤活性化合物を一緒に秤量しそして30℃に加熱すると、これらの化合物は溶解しそして均質な油を形成した。これら結晶の混合物は、22℃の融点を有している。この混合物は強冷保存条件で非常に長い間保存した場合でさえも、22℃に再加熱する際に結晶化しなかつた。

例 2

される油状物はそのままで投与することができるし、またはキャリア例えば紙に移すことができるし、または乳剤(エマルジョン)を形成させるために液体担体中に導入することができるし、または軟膏ベース中の乳剤として投与することができる。製剤の種々の形態は、どの場所での麻酔を得ることが所望されているかに依存する。

皮膚を通しての麻酔の後、次のような切開を実施することができる。

粘膜、パンチ生検材料採取。下にある粘膜中の小さな切開例えば掻爬、または歯肉切除術または歯石除去、注射時の針をさす疼痛の除去、鼻および咽喉中の耳鼻咽喉学的切開例えば生検または開孔術。

鼓膜の穿刺術。

泌尿生殖器中の試料採取のための切開。

プリロカイン塩基	70g
エチドカイン塩基	30g
	<hr/>
	100g

これら2種の結晶形態の局所麻酔剤活性化合物を一緒に秤量しそして35℃に加熱するとこれら2種の化合物は溶解しそして均質な油状物を形成した。その混合物の融点は29℃である。

例 3

プリロカイン塩基	85g
メビパカイン塩基	15g
	<hr/>
	100g

結晶形態のこれら2種の局所麻酔剤活性化合物を一緒に秤量しそして40℃に加熱すると、これらの化合物は溶解しそして均質な油を形成した。この混合物の融点は22℃である。

例 4

ナリロカイン塩基	80g
ブピバカイン塩基	20g
	<hr/> 100g

これら2種の結晶形態の局所麻酔活性化合物を一緒に秤量しそして40℃に加熱すると、これら2種の化合物は溶解しそして均質な油を形成した。その混合物の融点は34℃である。

例 5

ナリロカイン塩基	70g
ベンゾカイン塩基	30g
	<hr/> 100g

結晶形態のこれら2種の局所麻酔活性化合物を一緒に秤量しそして35℃に加熱すると、これら2化合物は溶解しそして均質な油を形成した。このものの融点は22℃である。

例 6

びそれ以下の温度で油形態で存在している。

〔生物学的効果〕

本発明の局所麻酔剤混合物の生物学的効果は、種々の局所麻酔剤処方 of 皮膚表面適用による皮膚感覚欠除の実験的研究により判定された。

本発明においては、12名の自発被験者において、種々の局所麻酔剤処方 of 皮膚表面適用によつて針穿刺より誘発された疼痛の応答が一部ブロックされたことを示した。皮膚感覚欠除（針穿刺により試験された）は水性乳剤としての10%の総濃度のリドカイン塩基とナリロカイン塩基との共融混合物よりなる処方を使用した場合最も顕著であつた。それぞれ10%リドカイン塩基および10%ナリロカイン塩基を含有するその他の2種の試験処方は、それらがプラセボ乳剤とは異つた若干の有効作用を生成させるにしても、皮膚無感覚性に関しては前者より

ナリロカイン塩基	50g
リドカイン塩基	50g
	<hr/> 100g

これら2種の結晶形態の局所麻酔活性化合物を一緒に秤量しそして25℃に加熱すると、これらの化合物は溶解しそして均質な油を形成した。その混合物の融点は17℃である。

例 7

例1の混合物を担体紙上に1.5mg/cm²の量で適用した。この混合物を有する1cm²の担体を生きている歯に深い凹部形成する前に、処理すべき歯の歯根点の近くの歯肉に適用した。約5分後、患者に何等の疼痛感覚を与えることなしに処置を実施することができた。

リドカインおよびナリロカインの単独ではそのような麻酔効果は与えない。

調製された混合物は好ましくは約40℃および

り効果が劣つていた。

〔試験方法〕

ウプサラ大学病院からの12名の健康な学生がこの研究に参加した。

2×2cmのセルローズ繊維よりなる予め成形したパッドを、標準法によつて5%リドカイン塩基+5%ナリロカイン塩基、乳化剤および水を含有する乳剤、同一ベヒクル中の10%リドカイン塩基、同一ベヒクル中の10%ナリロカイン塩基、または乳化剤を水のみを含有するプラセボ乳剤のいずれかに含浸させた。被験者の一方の前腕に、4種の異つた乳剤を非透過性テープよりなる閉塞性繃帯の下に適用した。他方の腕には外科用テープ(3M)を使用して非閉塞性繃帯を使用して4種の乳剤を適用した。それらの間の相互作用の危険をすべて避けるために、適用部分の間にはある距離がおかれた。

被験者 611 および 612 の腕上には、セル
ロースパッドを使用せずにたし他の被験者と
同様に閉塞性繃帯および非閉塞性繃帯を使用し
て直接皮膚にこの乳剤を適用した。

パッドに対する適用時間は60分であつた。

パッドの除去直後に、二つのタイプの繃帯の
下の四角形部分の角に印をつけた。各々適用部
分内に線も印づけして、それらを二つの同一の
三角形に分割した。これら表面の一つを針穿刺
実験に使用し、他方は別の作用の研究に使用し
た。

[皮膚麻酔試験]

使い捨て用歯科注射針を使用して穿刺を行つ
た。各試験部分に、穿刺を10回を行つた。

10/10 は完全な感覚欠除を示しそして0/10 は
感覚欠除なしを示す。

リドカイン-プリロカイン乳剤は、リドカイ

ン乳剤、プリロカイン乳剤およびプラセボ乳剤
よりも、皮膚感覚欠除の生成において有意に一
層有効であることが見出された。学生を使用し
た試験によつて次のことが発見された。

閉塞性繃帯下で

リドカイン-プリロカイン対プラセボ: $P=0.001$

リドカイン-プリロカイン対リドカイン: $P=0.001$

リドカイン-プリロカイン対プリロカイン: $P=0.01$

非閉塞性繃帯下では

リドカイン-プリロカイン対プラセボ: $P=0.01$

リドカイン-プリロカイン対リドカイン: $P=0.01$

リドカイン-プリロカイン対プリロカイン: $P=0.01$

リドカイン乳剤およびプリロカインの乳剤は、
次表の統計データから明らかなように、閉塞性
繃帯下ではプラセボ乳剤より有意に一層有効で
はないこと、ならびに非閉塞性繃帯下ではプラ
セボの効果と有意には差がないことが発見され

た。

	閉塞性繃帯				非閉塞性繃帯			
	L-P	L	P	プラセボ	L-P	L	P	プラセボ
1	10/10	2/10	0/10	0/10	7/10	0/10	0/10	0/10
2	10/10	0/10	0/10	0/10	10/10	0/10	0/10	0/10
3	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
4	10/10	5/10	10/10	0/10	10/10	0/10	6/10	0/10
5	9/10	3/10	1/10	0/10	7/10	1/10	0/10	0/10
6	8/10	2/10	0/10	0/10	9/10	0/10	0/10	0/10
7	8/10	0/10	-	0/10	2/10	0/10	1/10	0/10
8	10/10	0/10	2/10	0/10	8/10	0/10	0/10	0/10
9	7/10	2/10	0/10	4/10	0/10	0/10	0/10	0/10
10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10
M ₁₋₁₀	7.40	1.40	1.44	0.40	5.10	0.10	0.70	0.20
11	10/10	8/10	7/10	0/10	5/10	0/10	2/10	0/10
12	10/10	6/10	9/10	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10
M ₁₋₁₂	7.82	2.33	2.64	0.30	4.92	0.08	0.75	0.17

[統計的データ]

患者 611 ~ 10

L-P/プラセボ: $t=5.78^{***}$ L-P/プラセボ: $t=3.40^{**}$
 L-P/L: $t=5.87^{***}$ L-P/L: $t=3.70^{**}$
 L-P/P: $t=11.33^{**}$ L-P/P: $t=3.50^{**}$

患者 611 ~ 12

L-P/プラセボ: $t=7.11^{***}$ L-P/プラセボ: $t=3.96^{**}$
 L-P/L: $t=6.03^{***}$ L-P/L: $t=4.29^{**}$
 L-P/P: $t=4.30^{**}$ L-P/P: $t=3.97^{**}$

閉塞性繃帯

患者 611 ~ 10 L/プラセボ: $t=1.58ns$

P/プラセボ: $t=0.80ns$

患者 611 ~ 12 L/プラセボ: $t=2.32^*$

P/プラセボ: $t=1.71ns$

非閉塞性繃帯

患者 611 ~ 10 L/プラセボ: $t=0.42ns$

P/プラセボ: $t=0.76ns$

患者 611 ~ 12 L/プラセボ: $t=0.43ns$

P/プラセボ: $t=1.05ns$

(注) L-P=リドカイン-ブピロカイン組成物

L = リドカイン組成物

P = プリロカイン組成物

本発明の局所麻酔剤の組合せは、蒸散（パースピレーション）阻害において価値ある性質を有していることが示された。それらはロールオン用乳剤またはスプレー用乳剤または溶液として蒸散抵抗性組成物中で使用することができる。

特許出願人 アストラ・レーケメデル・アクチエ
ボラーグ

代 理 人 弁 理 士 山 下 白